INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº49

BUSCA REALIZADA EM 10 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS

Não houve atualização na base *ClinicalTrials.gov*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

SUMÁRIO

NITAZOXANIDA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Por meio de uma revisão rápida da literatura, os autores procuraram identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis (até 29/05/2020), sobre a eficácia e a segurança da nitazoxanida (NTZ) no combate à COVID-19. Foram selecionados estudos realizados com pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2, onde a nitazoxanida foi utilizada em monoterapia, ou em associação com outras intervenções, desde que fosse possível avaliar o efeito isolado da NTZ. Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos (mortalidade, admissão em UTI, eventos adversos, necessidade de ventilação mecânica, etc.) e laboratoriais (marcadores inflamatórios, exames de imagens, etc.), conforme relatados nos estudos incluídos. A partir da busca realizada em 3 bases de dados gerais, 2 bases de literatura cinzenta e 2 bases de registros de ensaios clínicos, 1777 referências foram encontradas. Após seleção, eliminação das duplicatatas, e leitura do título e resumo dos artigos, 19 referências tiveram o texto completo avaliado. Dessas, 6 foram excluídas com justificativas, e 13 referências foram incluídas nas análises de interesse (2 estudos *in vitro* concluídos e 11 ensaios clínicos em andamento). Segundo os autores, os dois estudos *in vitro* mostram possível ação da NTZ contra SARS-CoV-2. Em um deles, observou-se que a NTZ apresentou atividade contra células infectadas por SARS-CoV-2 em concentrações micromolares baixas (EC50 = 2,12 µM), de modo que os autores consideram adequado investigar o uso deste fármaco no tratamento da COVID-19. Onze estudos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da nitazoxanida no tratamento da COVID-19 estão em andamento. Desses, apenas três estão recrutando, e os demais ainda não iniciaram o recrutamento dos participantes. Oito estudos têm previsão de término entre os meses de junho a dezembro de 2020, enquanto três deles estão em um horizonte mais distante, com finalização mais próxima estimada para maio de 2022. Por fim, os autores concluem que, diante da inexistência de evidências acerca da eficácia e segurança da nitazoxanida, ainda não é possível fazer recomendações sobre o uso desta intervenção no tratamento da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 09/16 critérios foram atendidos. Três (3/16) critérios não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre o uso de uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica foram parcialmente fornecidas. Não há informação sobre a extração dos estudos ter sido feita em duplicata. Por fim, os autores não relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos nesta revisão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES)

COORTE \ *DINAMARCA*

Trata-se de uma coorte conduzida na população dinamarquesa, baseada em registros de saúde do país, cujo objetivo é verificar se o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) antes da infecção por SARS-CoV-2 está associado a desfechos adversos e mortalidade em comparação ao não uso de AINEs. Os participantes foram indivíduos que testaram (PCR) positivo para SARS-CoV-2 entre 27 de fevereiro de 2020 e 29 de abril de 2020. Os indivíduos considerados tratados foram aqueles que tinham prescrição de AINE até 30 dias antes do teste de SARS-CoV-2. O principal desfecho foi a mortalidade em 30 dia. Os desfechos secundários foram hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica e terapia renal de substituição nos casos de insuficiência renal aguda até 14 dias após o teste para SARS-CoV-2. Um total de 9.236 indivíduos positivos para SARS-CoV-2 foram elegíveis. A idade média na coorte do estudo foi de 50 anos e 58% eram do sexo feminino. Do total incluído, 248 (2,7%) receberam prescrição de AINE dentro de 30 dias antes da data do teste, 535 (5,8%) morreram em 30 dias, 16% foram hospitalizados em 14 dias, 3,1% foram internados em UTI, 2,5% receberam ventilação mecânica e 0,7% receberam terapia renal de substituição. Em comparação com os não usuários, os usuários de AINEs eram mais velhos (mediana de 55 anos *vs.* 49 anos) e mais propensos a ter um histórico de sobrepeso ou obesidade (13% *vs.* 9%) e indicações médicas frequentes para o uso de AINEs, como osteoartrose (19% *vs.* 12%), artrite reumatoide (7% *vs.* 3%) e opioides prescritos no ano anterior à data da amostragem (24% *vs.* 11%). Nas análises pareadas, o tratamento com AINEs não foi associado à mortalidade em 30 dias (RR 1,02, IC 95%, 0,57 a 1,82; RD 0,1%, IC 95%-3,5% a 3,7%), aumento do risco de hospitalização (RR 1,16, IC 95%, 0,87 a 1,53; RD 3,3%, IC95%,-3,4% a 10%), internação na UTI (RR 1,04, IC 95%, 0,54 a 2,02; RD 0,2%, IC 95%,-3,0% a 3,4%), ventilação mecânica (RR 1,14, IC 95%, 0,56 a 2,30; RD 0,5%, IC 95%,-2,5% a 3,6%) ou necessidade de terapia renal de substituição (RR 0,86, IC 95%, 0,24 a 3,09; RD -0,2%, IC 95%,-2,0% a 1,6%). Assim, os autores concluem que, apesar de algumas limitações do estudo, o uso de AINEs não foi associado a um risco aumentado de mortalidade em 30 dias ou a desfechos adversos em pacientes infectados com SARS-CoV-2 nesta coorte de pacientes dinamarqueses.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 06/11 critérios foram atendidos. Ainda que a exposição (uso de AINE) tenha sido medida de maneira semelhante para atribuir os pacientes aos grupos expostos e não expostos, o critério utilizado não é confiável, pois o fato de ter uma prescrição de AINE registrada não permite afirmar que o paciente fez o uso medicamento no período do estudo. Além disso, indivíduos que fizeram uso de ibuprofeno, possivelmente, não foram contabilizados, já que na Dinamarca esse é o único AINE que não necessita de prescrição controlada. O tempo de acompanhamento de 30 dias para mortalidade e 14 dias para hospitalização em UTI, ventilação mecânica e terapia renal de substituição podem não ter sido suficientes, visto a complexidade da doença e história natural ainda não conhecida. Não há informação se houve seguimento incompleto ou perda de dados para a conclusão dos desfechos. Os próprios autores alertam que, embora vários fatores de confusão tenham sido identificados e considerados nas análises, ainda descrevem outras particularidades do sistema administrativo de saúde dinamarquês que podem trazer esses fatores confundidores para o estudo.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ESPANHA*

Neste estudo observacional, os autores investigaram a associação entre o uso do tocilizumabe (TCZ) e a mortalidade, em uma grande coorte de pacientes com COVID-19, hospitalizados na Espanha. A hipótese foi de que o uso de TCZ estaria associado a um menor risco de morte e seria influenciado pelos níveis basais de marcadores de inflamação sistêmica (proteína C reativa - PCR). O desfecho primário foi o tempo desde o primeiro dia de hospitalização até a morte. O desfecho secundário foi um evento composto, incluindo admissão na UTI ou morte (UTI/morte). Dos 1.229 pacientes incluídos nas análises, 260 (21%) receberam uma dose total mediana de 600 mg (IQR 600-800 mg) de TCZ (grupo teste), enquanto que 969 pacientes que não receberam o TCZ, constituíram o grupo controle. A primeira dose foi administrada em uma mediana de tempo de 4 (IQR 3–5) dias a partir da internação. Um total de 181 pacientes (14,7%) morreram, 82 (6,7%) foram admitidos em UTI e 186 (15,1%) tiveram um desfecho composto UTI/morte. Na análise estatística não ajustada, o TCZ foi associado a um maior risco de morte (HR 1,53, IC 95% 1,20–1,96, p = 0,001) e UTI/morte (HR 1,77, IC 95% 1,41–2,22, p < 0,001). No entanto,esse efeito desapareceu nas análises ajustadas, nas quais se observou uma interação significativa entre o uso de TCZ e os valores de PCR (p = 0,023 e p = 0,012 para os desfechos primários e secundários, respectivamente). Nos modelos ajustados, o TCZ foi associado à redução do risco de morte (aHR 0,34, IC 95% 0,16–0,72, p = 0,005) e UTI/morte (aHR 0,38, IC 95% 0,19–0,81, p = 0,011) entre os pacientes com PCR inicial > 150 mg/L, mas não entre aqueles com PCR ≤ 1 50 mg/L. Como conclusão, os autores informaram que o uso do TCZ no combate à COVID-19 foi associado a um menor risco de morte ou admissão em UTI para pacientes com níveis mais altos de PCR. Destacam que, embora os resultados de ensaios clínicos em andamento sejam importantes para estabelecer a segurança e eficácia do TCZ no tratamento de pacientes com COVID-19, os autores defendem que os achados dessa coorte têm implicações no delineamento de ensaios clínicos futuros, e apoiam o uso de TCZ em indivíduos com níveis mais elevados de PCR.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 08/11 critérios foram atendidos. Embora a exposição (uso do TCZ) tenha sido medida de maneira semelhante para atribuir os pacientes aos grupos expostos e não expostos, não fica claro, nesta coorte, se essa exposição foi medida de maneira válida e confiável. Não há informação sobre o tempo de seguimento dos pacientes, nem se esse seguimento foi completo para todos os pacientes incluídos. Os próprios autores alertam que, embora vários fatores de confusão tenham sido identificados e considerados nas análises, devido ao modelo observacional do estudo, há ainda a possibilidade de confusão não medida. Uma vez que o TCZ tem como alvo o receptor de IL-6 (anti IL-6), o uso das concentrações basais desse marcados inflamatório (IL-6), em vez da PCR, poderia ter ajudado a discriminar melhor a população que mais se beneficia com o tratamento com TCZ. Por fim, alerta-se que o artigo em questão é um estudo preprint, que não foi revisado por pares, o que pode explicar o fato de que alguns dados dos desfechos apresentados no resumo do artigo diferem daqueles descritos na sessão de resultados.

INTERFERON-ALFA 2B

COORTE \ *CUBA*

Nesta coorte prospectiva e multicêntrica, 814 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram avaliados de acordo com o tratamento recebido: 761 pacientes receberam o protocolo cubano (lopinavir/ritonavir, 250 mg, duas vezes ao dia, por 30 dias e cloroquina, 150 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) + interferon-α2b (IFN), administrado por injeção intramuscular, 3 milhões de UI (unidade internacional), 3 vezes por semana, durante 2 semanas, e 53 pacientes foram tratados apenas com o protocolo cubano. O desfecho primário foi a alta hospitalar (ausência de sintomas clínicos/radiológicos e vírus não detectável por RT-PCR). O desfecho secundário foi a taxa de mortalidade (número de mortes confirmadas dividido pelo número de casos confirmados). A idade média de todos os pacientes foi de 44,3 anos. No entanto, os pacientes não tratados com IFN foram significativamente mais velhos do que os tratados com IFN ($p < 0,01$). Além disso, tinham maior incidência de comorbidades, como pressão alta e diabetes ($p < 0,01$). Até o momento da publicação do artigo, 639 pacientes permaneciam hospitalizados, deste modo a análise da alta hospitalar foi realizada com 175 pacientes. Para indivíduos com desfechos conhecidos, a proporção da alta hospitalar foi maior no grupo tratado com IFN do que no grupo sem IFN (95,4% *vs.* 26,1%, $p = 0,01$). De acordo com a estimativa por Odds Ratio, um indivíduo tratado com IFN teve 58,7 vezes mais chances de se recuperar do que indivíduos tratados sem IFN. As taxas de mortalidade entre os grupos também tiveram diferenças significativas, seja na avaliação da taxa na população geral (IFN = 0,9% e sem IFN = 32,1%, $p = 0,01$) ou da taxa de pacientes em estado crítico (IFN = 21,9% e sem IFN = 48,6%, $p = 0,05$). De acordo com os autores, este estudo apresenta evidências de eficácia do IFN-α2b como tratamento antiviral para COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Fatores de confusão não foram relatados no estudo. Além disso, o tempo de acompanhamento da terapia não foi suficiente, uma vez que quase 80% dos pacientes recrutados inicialmente não foram avaliados. Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ITÁLIA*

Nesta coorte retrospectiva, 24 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram submetidos ao tratamento com tocilizumabe (TCZ) por via intravenosa (8 mg/kg). A taxa de interleucina-6 (IL-6) foi medida 24-48 horas antes e 48 horas após a infusão de TCZ. Dezoito pacientes se recuperaram e receberam alta, enquanto seis pacientes morreram. Não houve diferenças entre os grupos dos pacientes que sobreviveram e dos que foram a óbito em relação ao gênero (% de homens, 83,3 e 66,7, $p = 0,1$), idade (65,8 ± 8,2 68,8 ± 9,4, $p = 0.45$), peso (84,1 ± 11,7 e 88,7 ± 15,1 kg, $p = 0.47$) e tempo de início do tratamento com TCZ (8,5 ± 3,6 e 7,7 ± 4,1 dias, $p = 0,65$) e outras informações clínicas e laboratoriais. A avaliação da IL-6 basal não demonstrou diferença significativa entre os grupos [63,5

(50,7–140) e 171 (30,5–626,5), $p = 0.41$]. Contudo, os níveis séricos de IL-6, 24–48h após tratamento com TCZ foram significativamente maior nos pacientes não sobreviventes do que nos sobreviventes [2398,5 (430,5–9372) pg/mL versus 290,5 (58,5–1305,5) pg/mL, $p = 0,022$)]. A IL-6 sérica pós-TCZ mostrou uma boa capacidade de discriminar sobreviventes de não sobreviventes, de acordo a análise da curva de probabilidade (AUC 0,815 IC 95% 0,63–0,99, $p = 0,02$). Os autores concluem que os resultados, embora preliminares, podem auxiliar no tratamento de casos graves de COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Neste estudo, não houve grupo controle. Fatores de confusão não foram relatados no estudo. Outra limitação do estudo é o tamanho amostral diminuto.

TOCILIZUMABE

CASO-CONTROLE \ *FRANÇA*

O objetivo do estudo de caso-controle foi avaliar o efeito do tocilizumabe na mortalidade e ventilação mecânica em pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Os autores realizaram análises de pareamento por escore de propensão, regressão de Cox e análises de ponderação de escore de probabilidade inversa (IPSW). Os autores basearam suas conclusões na concordância das três análises. Os pacientes foram comparados entre aqueles que receberam tocilizumabe (única injeção IV, 400 mg) e aqueles que não receberam (controle). O desfecho primário foi composto de mortalidade por todas as causas e ventilação mecânica invasiva. O seguimento foi de 28 dias após a inclusão e foi completo para todos os pacientes. No total, 106 pacientes tratados com tocilizumabe foram incluídos e comparados a 140 pacientes controle. Na coorte geral ($n = 246$), os pacientes do grupo tocilizumabe eram mais jovens do que os do grupo controle, mais deles tinham status de engajamento total, mais foram tratados com antibióticos e com corticosteroides. A correspondência do escore de propensão resultou em 84 pares de pacientes (168 pacientes na coorte pareada). Na coorte combinada ($n = 168$), o tocilizumabe foi associado a menos eventos (HR = 0,49 [IC95%: 0,30-0,81], $p = 0,005$). Na coorte geral ($n = 246$), a análise de Cox mostrou que tocilizumabe foi associado de forma independente a menor incidência do desfecho (HR ajustado = 0,34 [IC95% = 0,22-0,52], $p < 0,0001$). O IPSW confirmou a associação protetora entre o tocilizumabe e o desfecho primário ($p < 0,0001$). Ao considerar a mortalidade por todas as causas, na coorte pareada ($n = 168$), o tocilizumabe foi associado a menos mortes (HR = 0,42 [IC 95%: 0,22-0,82], $p = 0,008$). Na coorte geral ($n = 246$), a análise de Cox produziu uma associação protetora independente entre tocilizumabe e mortalidade (HR ajustado = 0,29 [IC 95% = 0,17-0,53], $p < 0,0001$). A análise IPSW foi concordante ($p < 0,0001$). Os autores concluíram que a dose única de tocilizumabe 400 mg foi associada a menor mortalidade e necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Destacam que os resultados justificam mais ensaios clínicos para confirmação e validação da dose.[6]

DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 10 de 10 critérios foram atendidos. Trata-se de uma análise robusta que usou 3 diferentes métodos estatísticos para tratar de fatores de confusão, além de análises de sensibilidade. Entre as limitações citadas pelos autores, estão a natureza de centro único do estudo, o que requer validação externa e a possibilidade de haver fatores de confusão residuais. Ademais, a pressão parcial arterial de oxigênio não estava disponível para todos os pacientes, por isso, os autores usaram a relação SpO2/FiO2 para avaliar a disfunção respiratória. O uso de ventilação não invasiva e oxigenoterapia mudou durante o estudo. Finalmente, os autores não analisaram sistematicamente a IL-6, que seria uma informação relevante.

ARGATROBAN (ANTICOAGULANTE)

SÉRIE DE CASOS \ *REINO UNIDO*

A COVID-19 é uma doença altamente protrombótica. A incidência de trombose em pacientes com COVID-19 varia consideravelmente, dependendo do regime do anticoagulante, da gravidade da doença e de fatores de risco adicionais. A fisiopatologia da trombose na COVID-19 é provavelmente multifatorial e a alta taxa de trombose parece ser causada por inflamação endotelial e fatores de coagulação elevados, como fibrinogênio e fator VIII. A deficiência de antitrombina (AT) pode resultar numa falha em alcançar a anticoagulação, mesmo em uso de heparina ultra-fracionada (HUF) ou da heparina de baixo peso molecular (HBPM). A manutenção da concentração de 50 UI/dL de AT é necessária para alcançar o efeito de anticoagulação no uso de HUF. Neste artigo, os autores discorrem sobre 10 pacientes com COVID-19 em estágio grave, resistentes à heparinização (HBPM) devido aos níveis reduzidos de AT. Dos dez pacientes, nove tiveram trombose confirmada na admissão hospitalar, embora estivessem em uso de HBPM. A mediana de idade foi 44.5 (22-61) e 9/10 pacientes eram do sexo masculino. Todos os pacientes foram ventilados mecanicamente e oito deles necessitaram de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). Na admissão, iniciaram o uso de HUF (12 u/kg/hora – infusão) e mantida no nível 0,3-0,7 anti-Xa u/mL. Na UTI foram mensuradas as concentrações de AT, que estavam reduzidas. A administração de argatroban foi iniciada nos pacientes (0,3 microgramas/kg/min) e gradualmente aumentada para alcançar o ATTP (tempo de tromboplastina parcial ativada) entre 47-78 segundos. O argatroban é um inibidor da trombina e exerce seu efeito anticoagulante independente da AT. As concentrações de antitrombina foram gradualmente sendo reestabelecidas nos pacientes recuperados da COVID-19, e permaneceram baixas para pacientes que faleceram. Embora o nível do dímero-d tenha sido elevado, consistente com a COVID-19, não havia outras evidências que sugerissem coagulação intravascular disseminada, pois o tempo de protrombina, a contagem de plaquetas e os níveis de fibrinogênio estavam dentro dos limites da normalidade em todos os 10 pacientes. Os autores concluem que a deficiência de AT pode ser grave, e pode contribuir para o desenvolvimento de trombose. Informam que uma alternativa à terapia de anticoagulação que independa das concentrações de AT poderá melhorar esses desfechos. Sugerem que sejam realizadas as mensurações de AT, e que nas estratégias de anticoagulação, sejam levados em consideração os pacientes resistentes à heparina na COVID-19. Por fim, os autores reiteram que os dados do estudos são limitados e não respondem sobre a eficácia e segurança do argatroban.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos, e 1 de 10 critério não foi aplicável. Os autores não descreveram de forma clara sobre o diagnóstico de confirmação da COVID-19, embora afirmassem que todos os pacientes avaliados tinham a doença. Os autores não descreveram claramente se a inclusão dos pacientes se deu de forma consecutiva ou não, e se a inclusão destes foi completa. As fragilidades apontadas pelo autor incluem um número pequeno da amostra e a habilidade limitada em detectar eventos adversos.

CORTICOSTEROIDES

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato do caso de uma mulher, 66 anos, com histórico médico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipotiroidismo e uso contínuo de fluticasona e salmeterol. Paciente foi internada por baixa saturação de oxigênio, lesões pulmonares em vidro fosco, além de febre e aumento da frequência cardíaca e respiratória, sendo diagnosticada com COVID-19 por RT-PCR. No quarto dia de internação, houve necessidade de suporte respiratório e aumento de marcadores inflamatórios e foi iniciado tratamento com metilprednisolona IV. No dia 18 de internação, enquanto ainda exigia uma quantidade significativa de oxigênio, mas com melhora dos parâmetros inflamatórios com os corticosteroides, a paciente desenvolveu febre e a hemocultura indicou presença bacteriana. Foi iniciado o tratamento trimetoprim/sulfametoxazol antecipando possibilidade de infecção por Listeria. Com a identificação de *Bacillus cereus*/*thuringiensis*, a paciente foi colocada em vancomicina que teve que ser substituída por daptomicina após 12 dias por insuficiência renal aguda. A paciente recebeu alta hospitalar com cânula nasal de oxigênio após 25 dias de internação. O autor atribui a infecção à imunossupressão causada pelo uso contínuo de esteroides.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram atendidos. Como limitação, o autor não descreve as características demográficas da paciente em detalhes, não descreve a condição clínica em detalhes ou menciona dose ou regime dos tratamentos oferecidos.

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *VIETNÃ*

Teoricamente, com base na estrutura do SARS-CoV-2, existem 3 abordagens principais do desenvolvimento de vacinas: com a presença de todo o vírus, com suas subunidades ou somente o seu ácido nucleico. As vacinas "vivas" com vírus inteiros atenuados ou inativos é uma técnica clássica de vacinação. A Codagenix empregou tecnologias de desoptimização viral para sintetizar vacina

com vírus vivo e permite que vários candidatos a vacina sejam desenvolvidos rapidamente contra o SARS-CoV-2. A Johnson & Johnson utilizou o vetor adenoviral AdVac® da Janssen, semelhante à plataforma de vacina contra o Ebola, e o desenvolveu na tecnologia da linha celular PER.C6 ®. Sua imunogenicidade inata e capacidade de ativar receptores toll-like (TLRs) como 3, 7, 8 e 9 é um grande benefício de vacinas com o vírus inteiro. A vacina ChAdOx1 nCoV-19, estudado na Universidade de Oxford, é um adenovírus seguro, pois foi projetado para não se desenvolver no corpo humano e modificado geneticamente para produzir uma proteína como a proteína S do vírus SARS-CoV-2. O adenovírus produz a proteína spike, que é o antígeno de superfície SAR-CoV-2, e após entrar no corpo humano, ocorre a produção de anticorpos anti-SARS-CoV-2. A imunização a partir da produção de vacinas contendo o ácido nucleico do vírus iniciou em 1993 e hoje muitas empresas, como a Inovio Pharmaceuticals (vacinas com DNA) Moderna Therapeutics (Vacina de RNA) e Curevac (vacina de RNA), estão produzindo esses tipos de vacinas. A Inovio está com estudos pré-clínicos da vacina de DNA que estimula as células T, fornecendo plasmídeos de DNA, contendo as proteínas spike do vírus SARS-CoV-2. As vacinas produzidas com subunidades dependem de uma reação imune à proteína S-spike, bem como é importante evitar o acoplamento dessa subunidade ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células do hospedeiro. Há também a produção da vacina de subunidade composta, exclusivamente, pelo domínio de ligação (RBD) à proteína S do vírus SARS-CoV-2. A Clover Biopharmaceuticals produz uma vacina de subunidade composta pela proteína S trimerizada do SARS-CoV-2, empregando a tecnologia Trimer-Tag®. A empresa Novavax criou uma nanopartícula imunogênica, semelhante ao vírus, baseada na expressão da proteína S recombinante. Os autores informam que essas vacinas estão em fases diferentes de desenvolvimento, e que ainda serão submetidas aos testes inerentes ao seu desenvolvimento clínico, antes de serem registradas. Alertam que, pelo contexto de urgência da pandemia, e sem tempo hábil para considerar detalhadamente os riscos à saúde dessas vacinas, seu uso poderá trazer inconvenientes injustificados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma descrição do panorama global e uma atualização no desenvolvimento das vacinas para a COVID-19. O artigo traz, de forma pontual, o nome das empresas fabricantes, a fim de contextualizar o tipo de tecnologia que cada uma delas está desenvolvendo as vacinas, a partir das três abordagens apresentadas. O detalhe sobre a fase de desenvolvimento que essas vacinas se encontram não foi descrito claramente.

HEPARINA

REVISÃO NARRATIVA \ *FRANÇA*

Sabe-se que pacientes acometidos pela COVID-19 e que desenvolvem coagulopatia apresentam quadro clínico desproporcionalmente pior do que aqueles que não desenvolvem. Esta revisão narrativa resume as evidências atuais sobre coagulopatia por COVID-19 e fornece orientações sobre o tratamento para essa condição, recomendadas por academias científicas e sociedades da área. De acordo com os marcadores de coagulação na admissão e no acompanhamento, a orientação

fornecida reforça a necessidade de uma estratificação de risco, considerando os parâmetros de dímero D, tempo de protrombina e contagem de plaquetas. Em terapia intensiva, deve-se incluir parâmetros de fibrinogênio. Com relação às opções antitrombóticas disponíveis, recomenda-se heparina de baixo peso molecular (HBPM), em dose profilática, para todos os pacientes (incluindo não críticos) que internarem por COVID-19. Essa recomendação é válida somente na ausência de contra-indicações (sangramento ativo e/ou contagem de plaquetas menor que 25 × 109/L). A terapia com heparina tem várias vantagens: (i) representa uma terapia anticoagulante facilmente disponível; (ii) efeitos anti-inflamatórios incrementais foram relatados e podem mitigar tempestades de citocinas em pacientes graves com COVID-19; (iii) modelos experimentais relataram um potencial papel antiviral da heparina ainda a ser confirmado na prática clínica e no cenário da infecção por SARS-CoV-2; e (iv) atualmente não há evidências de ensaios clínicos randomizados de que qualquer terapia em potencial melhore o prognóstico de pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. No entanto, lacunas nas evidências para o tratamento da coagulopatia relacionada à COVID-19 ainda permanecem. Mesmo tendo evidências substanciais sugerindo que a heparina pode ser benéfica em pacientes de alto risco com COVID-19, muito pouco se sabe sobre tratamento ambulatorial e a tromboprofilaxia prolongada após a hospitalização para essa doença. Os autores concluem que a relação entre COVID-19 e trombogênese parece intrincada, complexa e ainda pouco compreendida. A heparina representa o regime tromboprofilático e antitrombótico ideal endossado pelas diretrizes contemporâneas para pacientes hospitalizados por COVID-19. Contudo, é urgente e necessária uma orientação sobre tromboprofilaxia para pacientes ambulatoriais com COVID-19. Por fim, estudos *in vitro* visando definir propriedades anti-inflamatórias e inibição viral da heparina perante a COVID-19 representam um assunto atraente para pesquisas futuras.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre as evidências atuais, epidemiologia, características clínicas, fisiopatologia e orientações sobre o tratamento da coagulopatia por COVID-19. O artigo fornece recomendações contemporâneas dos consensos internacionais sobre o uso da heparina de baixo peso molecular para pacientes de alto risco e internados por COVID-19. Porém, como os próprios autores alertam, há uma necessidade urgente de recomendações para tromprofilaxia em ambiente ambulatorial, assim como de pesquisas para compreender melhor a coagulopatia nessa situação e potenciais propriedades da heparina no tratamento de COVID-19.

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *ALEMANHA*

Trata-se de uma revisão narrativa que discorre sobre um possível tratamento da COVID-19 com células tronco mesenquimais (CTM) e sobre possíveis complicações de seu uso, uma vez que a via de escolha tem sido a intravenosa. Os autores discorrem que ainda não está claro se a infusão intravenosa é uma via segura e eficaz, uma vez que os produtos baseados em CTM expressam

concentrações variáveis de fator tecidular altamente procoagulante (TF/CD142), comprometendo o perfil de hemocompatibilidade e segurança das células. Além disso, relatam que é preocupante que infusões intravenosas de produtos CTM mal caracterizados com expressão alta de TF/CD142 possam desencadear coagulação sanguínea na COVID-19 e em outras populações vulneráveis de pacientes e promover risco maior de tromboembolismo. Assim, defendem que é fundamental usar apenas CTM bem caracterizadas e seguras, mesmo nos tratamentos mais urgentes e experimentais. Ademais, propõem três etapas para mitigar o risco para pacientes vulneráveis: (1) que sejam seguidas diretrizes clínicas atualizadas para o transplante de células e tecidos; (2) que sejam atendidos critérios mínimos (e atualizados) para a caracterização da terapêutica celular; e (3) que sejam aplicadas protocolos de terapia celular atualizadas que reflitam as necessidades específicas dos pacientes.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Os autores apontam características importantes que devem ser consideradas no uso de CTM para o tratamento da COVID-19, sobretudo no que concerne fatores de coagulação. Uma vez que o curso clínico mais grave da COVID-19 frequentemente está associado a maior risco de tromboembolismo, os fatores apontados pelos autores são relevantes. Contudo, destaca-se que as diretrizes e rotinas para utilização de terapias celulares e transplantes são diferentes para cada país, o que reflete um maior cuidado ao interpretar e aplicar as sugestões feitas pelos autores.

LOPINAVIR/RITONAVIR; CLOROQUINA/AZITROMICINA

ESTUDO DE FARMACOCINÉTICA (MODELAGEM) \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os autores realizaram simulação para predizer o efeito da combinação de medicamentos no prolongamento do intervalo QT, para avaliar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com COVID-19. Dessa forma, realizou-se simulações para prever os efeitos do lopinavir, ritonavir, cloroquina e azitromicina nos potenciais de ação (PA) por meio de modelagem. As alterações específicas das drogas e dependentes da concentração nas correntes iônicas foram aplicadas a um modelo matemático do miócito endocárdico ventricular humano. As simulações realizadas com cada medicamento mostram que todos os medicamentos podem induzir prolongamento substancial de PA em altas concentrações, com o lopinavir causando os efeitos mais dramáticos. Simulou-se os efeitos combinados de lopinavir + ritonavir e cloroquina + azitromicina. Para incorporar as concentrações clínicas de medicamentos, os autores examinaram estudos quantitativos de farmacocinética. As simulações com um modelo desenvolvido para a terapia com lopinavir + ritonavir preveem concentrações mais altas de lopinavir com terapia combinada do que com a monoterapia. Isso ocorre devido às interações farmacocinéticas, nas quais o ritonavir inibe a depuração do lopinavir. Em seguida, foram realizadas simulações em uma população virtual para prever como as concentrações plasmáticas de medicamentos variam. Para a terapia combinada de cloroquina + azitromicina, as simulações preveem que as concentrações de azitromicina geralmente permanecem abaixo dos níveis reportados de IC50, enquanto as concentrações de cloroquina no coração podem exceder os valores de IC50 e bloquear os canais de íons. Os autores também realizaram simulações para prever como as

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

diferenças sexuais e as doenças cardíacas pré-existentes podem influenciar o prolongamento da PA causado pelas terapias para COVID-19. As populações virtuais eram de homens saudáveis, mulheres saudáveis, homens com insuficiência cardíaca e mulheres com insuficiência cardíaca. Simulações de lopinavir + ritonavir e cloroquina + azitromicina preveem que o prolongamento da PA é maior no grupo de insuficiência cardíaca feminina. No geral, os resultados da simulação indicam que os tratamentos propostos para a COVID-19 trazem risco cardíaco, e deve-se ter cuidado ao desenvolver terapias combinadas. As simulações sugerem que o prolongamento da PA é principalmente causado pelo lopinavir ou cloroquina nos dois esquemas de terapia combinada. As simulações de populações virtuais sugerem que mulheres com cardiopatia terão maior risco de arritmia.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos de modelagem farmacocinética/farmacodinâmica. Em leitura crítica, os autores basearam suas simulações em dados publicados, mas não monitoraram pacientes hospitalizados. Ademais, trata-se de um modelo muito específico em miócitos ventriculares humanos, e não está certo qual a validade externa desses dados. São necessários estudos clínicos para comprovar os resultados.

REFERÊNCIAS

1. Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Stein C, Falavigna M, Bagattini AM, Pachito DV, Colpani V, Riera R, Oliveira Jr HA. **Nitazoxanida no tratamento de covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/. Acessado em [10/06/2020].
2. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, *et al.* **Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs tested positive for SARS-CoV-2: a danish nationwide cohort study**. medRxiv 2020.06.08.20115683. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20115683
3. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, *et al.* **Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study**. https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125245
4. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, López LR, *et al.* **Therapeutic effectiveness of interferon-alpha 2b against COVID-19: the Cuban experience**. MedRxiv preprint. Doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199
5. Quartuccio L, Sonaglia A, Pecori D, Peghin M, Fabris M, Tascini C, De Vita S. **Higher levels of IL-6 early after tocilizumab distinguish survivors from non-survivors in COVID-19 pneumonia: a possible indication for deeper targeting IL-6**. Journal of Medical Virology. (2020) doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26149
6. Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Baucher L, Dubret L, *et al.* **Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.06.20122341. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/09/2020.06.06.20122341.abstract
7. Arachchillage DJ, Remmington C, Rosenberg A, Xu T, Passariello M, Hall D, *et al.* **Anticoagulation with Argatroban in patients with acute antithrombin deficiency in severe COVID -19**. Br J Haematol [Internet]. 2020 Jun 9;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/bjh.16927
8. Osakwe N. **A case of Bacillus cereus bacteremia in a COVID-19 patient treated with steroids**. IDCases [Internet]. 2020 May 30;21:e00855. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261077/
9. Duc Ha H, Minh Duc N, Minh Thong P. **The Current Update of Vaccines for SARS-CoV-2**. Electron J Gen Med. 2020;17(5):em248. https://doi.org/10.29333/ejgm/8233
10. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, *et al.* **COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity?**. J. Clin. Med. 2020; 9(6), 1651. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm9061651
11. Moll G, Drzeniek N, Kamhieh-Milz, Geissler S, Volk HD, Reinke P. **MSC Therapies for COVID-19: Importance of Patient Coagulopathy, Thromboprophylaxis, Cell Product Quality and Mode of Delivery for Treatment Safety and Efficacy**. Front. Immunol., 19 May 2020 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01091
12. Varshneya M, Irurzun-Arana I, Campana C, Dariolli R, Gutierrez A, Pullinger TK, *et al.* **Investigational treatments for COVID-19 may increase ventricular arrhythmia risk through drug interactions**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.21.20109397. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/26/2020.05.21.20109397.abstract

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

13. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (12 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	03/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	05/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972